

Rx

**XERDOXO 15 MG**

**XERDOXO 20 MG**

Rivaroxaban



*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*

**Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

**Thành phần dược chất:**

Xerdoxo 15 mg: 15 mg Rivaroxaban

Xerdoxo 20 mg: 20 mg Rivaroxaban

**Thành phần tá dược:** Mannitol; Cellulose, Microcrystalline; Macrogol 8000; Poloxamer 188; Sodium Laurilsulfate; Croscarmellose Sodium; Silica, Colloidal Anhydrous; Sodium Stearyl Fumarate; Coating mixture (Hypromellose 15 cP; Macrogol 4000; Titanium Dioxide, E171; Iron Oxide Red, E172; Iron Oxide Yellow, E172 (chỉ dùng cho Xerdoxo 15 mg); Water, Purified.

**Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

Xerdoxo 15 mg: Viên nén bao phim màu cam đỏ đến cam nâu, hình tròn, hai mặt hơi lồi, có khắc số 15 trên một mặt của viên.

Xerdoxo 20 mg: Viên nén bao phim màu cam hồng đến hồng đậm, hình tròn, hai mặt hơi lồi, có khắc số 20 trên một mặt của viên.

**Chỉ định:**

Xerdoxo được chỉ định để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim có một yếu tố nguy cơ hoặc nhiều hơn như: suy tim, tăng huyết áp,  $\geq 75$  tuổi, đái tháo đường, tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não.

Xerdoxo được chỉ định điều trị Huyết Khối Tĩnh Mạch Sâu (DVT) và Thuyên Tắc Phổi (PE), dự phòng DVT và PE tái phát.

**Cách dùng, liều dùng:**

**Cách dùng:**

Xerdoxo dùng đường uống.

Thuốc nên được uống cùng với thức ăn (xem mục Đặc tính dược động học).

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, thì có thể nghiền viên thuốc và trộn với nước hoặc thức ăn mềm như nước táo ngay trước khi dùng và được dùng qua đường uống.

Sau khi uống viên Xerdoxo 15mg hoặc 20mg được nghiền ra, nên tiếp ngay sau với thức ăn.

Viên thuốc nghiền ra có thể được cho qua ống thông dạ dày sau khi chắc chắn việc đặt ống thông đúng. Viên thuốc nghiền ra phải được cho vào một lượng nước nhỏ đổ qua ống thông dạ dày, sau

đó được đổ thêm nước. Sau khi uống viên Xerdoxo 15mg hoặc 20mg được nghiền ra, thì nên tiếp ngay sau với thức ăn qua đường ruột (xem mục Đặc tính dược động học).

**Liều dùng:**

***Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (SPAF)***

Liều khuyến cáo là 20mg ngày một lần, đó cũng là liều tối đa được khuyến cáo.

Việc điều trị với rivaroxaban nên được tiếp tục trong thời gian dài với điều kiện lợi ích về dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân là vượt trội so với nguy cơ xuất huyết (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc thì nên uống rivaroxaban ngay khi nhớ ra và tiếp tục uống ngày 1 lần theo liều khuyến cáo vào ngày tiếp theo.

Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày để bù cho liều thuốc đã quên không uống.

***Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE***

Liều khuyến cáo cho việc bắt đầu điều trị DVT hoặc PE là 15mg hai lần mỗi ngày trong 3 tuần đầu tiên, tiếp theo sau là 20mg một lần mỗi ngày để tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE.

Thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được xem xét ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE có nguyên nhân bởi các yếu tố nguy cơ lớn thoáng qua (ví dụ: đại phẫu hoặc chấn thương nặng gần đây). Thời gian điều trị dài hơn nên được xem xét ở những bệnh nhân bị DVT hoặc PE có nguyên nhân không liên quan đến các yếu tố nguy cơ thoáng qua, DVT hoặc PE không rõ nguyên nhân, hoặc tiền sử DVT hoặc PE tái phát.

Khi dự phòng kéo dài DVT và PE tái phát được chỉ định (sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE), liều khuyến cáo là 10mg mỗi ngày một lần. Ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát DVT hoặc PE, chẳng hạn như những người có nhiều bệnh mắc kèm phức tạp hoặc những người đang được điều trị với rivaroxaban 10mg một lần mỗi ngày mà vẫn tái phát DVT hoặc PE, nên cân nhắc sử dụng liều rivaroxaban 20mg một lần mỗi ngày.

Thời gian điều trị và việc lựa chọn liều nên được đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết tùy từng cá nhân (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

	Khoảng thời gian	Chế độ liều	Tổng liều hàng ngày
Điều trị và dự phòng DVT và PE tái phát	Ngày 1-21	15mg hai lần mỗi ngày	30mg
	Kể từ ngày 22	20mg một lần mỗi ngày	20mg
Dự phòng DVT và PE tái phát	Sau khi hoàn thành ít nhất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	10mg hoặc 20mg một lần mỗi ngày	10 mg hoặc 20mg

Nếu bệnh nhân quên uống một liều 15mg trong chế độ liều hai lần mỗi ngày (ngày 1 - 21), nên uống rivaroxaban ngay lập tức để đảm bảo đủ 30mg rivaroxaban mỗi ngày. Trong trường hợp này có thể uống hai viên 15mg cùng một lúc. Bệnh nhân nên tiếp tục với liều 15mg hai lần mỗi ngày như đã khuyến cáo cho những ngày sau.

Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong chế độ liều ngày một lần, nên uống rivaroxaban ngay lập tức và tiếp tục trong những ngày sau với liều một lần mỗi ngày như đã khuyến cáo. Không nên gấp đôi liều trong cùng một ngày để bù liều đã quên.

#### ***Chuyển đổi từ kháng Vitamin K (VKA) sang rivaroxaban***

Với bệnh nhân điều trị dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, nên ngừng việc điều trị VKA bắt đầu với rivaroxaban khi chỉ số INR  $\leq 3$ .

Với bệnh nhân điều trị và dự phòng tái phát DVT, PE, nên ngừng điều trị với VKA và bắt đầu với rivaroxaban khi chỉ số INR  $\leq 2,5$ .

Khi chuyển từ VKA sang rivaroxaban, chỉ số INR sẽ tăng giả sau khi uống rivaroxaban. Chỉ số INR không có giá trị đo lường hoạt tính chống đông của rivaroxaban, và như vậy không nên sử dụng (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

#### ***Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc kháng Vitamin K***

Có khả năng chống đông không đầy đủ trong thời gian chuyển tiếp từ rivaroxaban sang VKA. Cần đảm bảo chống đông đầy đủ, liên tục trong bất kỳ thời gian chuyển tiếp sang một thuốc chống đông thay thế khác. Cần lưu ý rằng rivaroxaban có thể góp phần làm tăng chỉ số INR.

Ở bệnh nhân chuyển từ rivaroxaban sang VKA, nên sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA cho tới khi chỉ số INR  $>2,0$ .

Trong hai ngày đầu của giai đoạn chuyển đổi thuốc, liều VKA điều chỉnh theo test INR được sử dụng sau liều chuẩn VKA. Khi bệnh nhân sử dụng đồng thời rivaroxaban và VKA, nên kiểm tra chỉ số INR trước liều kế tiếp của rivaroxaban nhưng phải sau 24 giờ so với liều trước đó. Khi ngừng sử dụng rivaroxaban, tiến hành xét nghiệm INR 24 giờ sau liều cuối cùng để có kết quả tin cậy (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc và Cách dùng, liều dùng).

#### ***Chuyển từ các thuốc chống đông đường tiêm sang rivaroxaban***

Ở bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc chống đông đường tiêm, ngừng sử dụng các thuốc chống đông đường tiêm và nên bắt đầu uống rivaroxaban 0 đến 2 giờ trước lần dùng tiếp theo của thuốc tiêm (ví dụ: các thuốc heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc ở thời điểm ngừng các thuốc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ: heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch).

#### ***Chuyển từ rivaroxaban sang các thuốc chống đông đường tiêm***

Ngừng uống rivaroxaban và bắt đầu liều đầu tiên của thuốc chống đông đường tiêm vào thời điểm dùng liều rivaroxaban tiếp theo.

#### **Dẫn số đặc biệt:**

##### ***Suy thận***

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15 - 29 ml/phút) cho thấy nồng độ rivaroxaban trong huyết tương tăng lên đáng kể. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin CrC  $< 15$ ml/phút (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 - 49ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29ml/phút), liều khuyến cáo được áp dụng như sau:

- Trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim (SPAF), liều khuyến cáo là 15mg ngày một lần (xem mục Đặc tính dược động học).
- Trong điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: bệnh nhân nên được điều trị 15mg ngày hai lần trong 3 tuần đầu tiên. Sau đó, khi liều khuyến cáo là 20mg ngày một lần nên cân nhắc giảm liều từ 20mg ngày một lần xuống 15mg ngày một lần mỗi ngày nếu nguy cơ xuất huyết được đánh giá là nhiều hơn nguy cơ tái phát DVT và PE. Liều khuyến cáo 15mg là dựa vào các thông số nghiên cứu được động học và chưa được nghiên cứu ở đối tượng lâm sàng này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

Khi liều khuyến cáo là 10mg mỗi ngày một lần, không cần phải chỉnh liều từ liều khuyến cáo.

Không cần điều chỉnh liều nếu rivaroxaban được dùng ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50- 80ml/phút) (xem mục Các Đặc tính dược động học).

#### **Suy gan**

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu và nguy cơ xuất huyết liên quan về mặt lâm sàng bao gồm các bệnh nhân xơ gan Child Pugh B và C (xem mục Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).

#### **Người già**

Không cần chỉnh liều (xem mục Đặc tính dược động học).

#### **Cân nặng cơ thể**

Không cần chỉnh liều (xem mục Đặc tính dược động học).

#### **Giới tính**

Không cần chỉnh liều (xem mục Đặc tính dược động học).

#### **Trẻ em**

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 0 đến 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu. Do đó, rivaroxaban không được khuyến cáo cho trẻ em dưới 18 tuổi.

#### **Bệnh nhân cần chuyển nhịp**

Rivaroxaban có thể được bắt đầu hoặc tiếp tục trên những bệnh nhân cần chuyển nhịp.

Đối với bệnh nhân chuyển nhịp dựa vào siêu âm qua thực quản mà không được điều trị kháng đông trước đó, thì rivaroxaban nên được bắt đầu ít nhất 4 giờ trước chuyển nhịp để đảm bảo hiệu quả kháng đông đầy đủ (xem mục Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học). Nên tìm hiểu xem bệnh nhân có sử dụng rivaroxaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không cho tất cả các bệnh nhân. Việc quyết định khởi đầu và liệu trình điều trị nên được dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.

#### **SPAF : Những bệnh nhân đã được PCI (can thiệp mạch vành qua da) có đặt stent**

Các bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim, những người được thực hiện PCI có đặt stent nên được dùng liều đã giảm 15mg rivaroxaban một lần mỗi ngày (hoặc 10mg rivaroxaban một lần mỗi ngày cho những bệnh nhân suy thận trung bình [độ thanh thải creatinine CrCl : < 15 - 30ml/phút]) bổ sung vào phác đồ có chất ức chế P2Y12. Phác đồ điều trị này được khuyến cáo trong tối đa là 12 tháng sau khi thực hiện PCI có đặt stent (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi

dùng và Đặc tính dược lực học). Sau khi hoàn thành liệu pháp chống kết tập tiểu cầu, nên tăng liều rivaroxaban lên liều chuẩn cho những bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim.

#### **Chống chỉ định:**

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân mắc cam với rivaroxaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (xem mục Đặc tính dược lực học).

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân đang xuất huyết liên quan lâm sàng (như xuất huyết nội sọ, xuất huyết tiêu hóa) (xem mục Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc).

Chống chỉ định rivaroxaban ở bệnh nhân đang được điều trị với các thuốc chống đông khác (ví dụ heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, ...), các dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), các thuốc chống đông dạng uống (warfarin, dabigatran etexilate, apixaban, ...) ngoại trừ các trường hợp cụ thể trong giai đoạn chuyển từ một thuốc chống đông này sang một thuốc chống đông khác (xem mục Cách dùng, Liều dùng) hoặc khi UFH được cho ở liều cần thiết để duy trì việc mở ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu có liên quan về mặt lâm sàng kể cả những bệnh nhân xơ gan với xếp loại Child Pugh B và C.

Chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ mang thai và trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ (xem mục Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú).

#### **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

Khuyến cáo theo dõi lâm sàng phù hợp với thực hành chống đông máu trong suốt thời gian điều trị.

##### Nguy cơ xuất huyết

Cũng giống như các thuốc chống đông khác, những bệnh nhân sử dụng rivaroxaban phải được quan sát cẩn thận với các dấu hiệu xuất huyết. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong những chứng bệnh có gia tăng nguy cơ xuất huyết. Phải ngưng dùng rivaroxaban nếu có xuất huyết xảy ra (xem phần Quá liều và cách xử trí).

Trong những nghiên cứu lâm sàng, những xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam, lợi, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm bất thường âm đạo hoặc tăng chảy máu kinh) và thiếu máu thường được thấy nhiều hơn trong thời gian điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị VKA. Vì vậy, ngoài theo dõi lâm sàng đầy đủ, thì các test xét nghiệm haemoglobin/haematocrit có thể có giá trị phát hiện xuất huyết bị che lấp và định lượng mức độ ảnh hưởng trên lâm sàng khi xuất huyết rõ ràng, khi được xem là thích đáng.

Vài phân nhóm bệnh nhân, như được trình bày chi tiết dưới đây, có nguy cơ xuất huyết gia tăng. Những bệnh nhân này phải được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các biến chứng xuất huyết và thiếu máu một cách cẩn thận sau khi bắt đầu điều trị (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Bất kỳ sự tụt giảm haemoglobin hay huyết áp không giải thích được phải tìm kiếm vị trí xuất huyết. Mặc dù điều trị với rivaroxaban không cần phải theo dõi thường quy sự phơi nhiễm thuốc,

nhưng nồng độ rivaroxaban được đo lường với xét nghiệm định lượng kháng Yếu Tố Xa được chuẩn định có thể có ích lợi trong những trường hợp ngoại lệ mà sự am hiểu về phơi nhiễm rivaroxaban có thể giúp cho những quyết định về lâm sàng, ví dụ: quá liều và phẫu thuật cấp cứu (xem mục Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

#### Bệnh nhân trẻ em

Có dữ liệu hạn chế ở trẻ em bị huyết khối tĩnh mạch não và xoang bị nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (xem phần Đặc tính dược lực học). Cần đánh giá cẩn thận nguy cơ chảy máu trước và trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

#### Thuốc dùng đồng thời

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời rivaroxaban và thuốc chống nấm nhóm azole dùng đường toàn thân (như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) hoặc thuốc ức chế protease HIV (ví dụ ritonavir). Những thuốc này là các chất ức chế mạnh cả CYP3A4 lẫn P-gp và do đó có thể làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương đến mức độ có liên quan đến lâm sàng (trung bình gấp 2,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Tuy nhiên, thuốc chống nấm nhóm azole như fluconazol là một chất ức chế CYP 3A4 ở mức độ trung bình, ít có ảnh hưởng lên sự phơi nhiễm của rivaroxaban hơn và có thể được dùng đồng thời (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu như thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), acid acetylsalicylic (ASA) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu hoặc thuốc ức chế tái thu hồi serotonin có chọn lọc (SSRIs) và thuốc ức chế tái thu hồi serotonin norepinephrine (SNRIs). Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh loét đường tiêu hóa, có thể cân nhắc điều trị dự phòng thích hợp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

#### Các yếu tố xuất huyết khác

Tương tự như các thuốc chống huyết khối khác, cần thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở các bệnh nhân có nguy cơ cao xuất huyết như:

- Rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Tăng huyết áp động mạch nghiêm trọng không kiểm soát được.
- Bệnh loét đường tiêu hóa đang tiến triển có khả năng dẫn đến biến chứng chảy máu (ví dụ: bệnh viêm ruột, viêm thực quản, viêm dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản).
- Bệnh lý vồng mạc do mạch máu.
- Giãn phế quản hoặc tiền sử xuất huyết phổi.

Xuất huyết trong quá trình điều trị chống huyết khối có thể là biểu hiện của ung thư ác tính tiềm ẩn chưa được biết rõ, đặc biệt là ở đường tiêu hóa hoặc sinh dục. Bệnh nhân mắc ung thư ác tính có thể đồng thời có nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân ung thư dựa vào vị trí khối u, liệu pháp điều trị ung thư mà bệnh nhân đang sử dụng và giai đoạn bệnh.

Cần theo dõi bệnh nhân nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến quá trình cầm máu - đông máu như các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID), thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, các thuốc chống huyết khối khác hoặc các chất ức chế tái thu hồi serotonin chọn

lọc (SSRI), chất ức chế tái thu hồi norepinephrine serotonin (SNRI), (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Xem xét điều trị dự phòng xuất huyết trên bệnh nhân có nguy cơ loét đường tiêu hóa (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Phải tìm vị trí xuất huyết khi hemoglobin hoặc huyết áp giảm không giải thích được.

#### Bệnh nhân ung thư

Bệnh nhân mắc u ác tính có thể đồng thời có nguy cơ xuất huyết và huyết khối cao hơn. Lợi ích cá nhân của điều trị chống huyết khối nên được cân nhắc với nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân ung thư tiến triển phụ thuộc vào vị trí khối u, liệu pháp chống ung thư và giai đoạn bệnh. Các khối u nằm trong đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu sinh dục có liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất huyết khi điều trị bằng rivaroxaban.

Chống chỉ định dùng rivaroxaban ở những bệnh nhân có khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao (xem mục Chống chỉ định).

#### Bệnh nhân thay van tim nhân tạo

Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị dự phòng huyết khối ở những bệnh nhân gần đây đã trải qua thay van động mạch chủ qua da (TAVR) dựa trên dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh rivaroxaban với một thuốc kháng tiểu cầu (xem mục Đặc tính dược lực học).

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo, do đó không có dữ liệu cho thấy rivaroxaban 20mg (15mg ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa hoặc nặng) đem lại sự chống đông đầy đủ ở những bệnh nhân này.

#### Bệnh nhân nguy cơ cao với hội chứng kháng phospholipid (APS) có bộ ba dương tính

Thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) bao gồm rivaroxaban không được khuyến cáo trên bệnh nhân có tiền sử bệnh huyết khối đã được chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với những bệnh nhân có bộ ba dương tính (kháng phospholipid, kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), vì việc điều trị bằng DOAC có thể liên quan đến tăng tỷ lệ tái phát các biến cố huyết khối so với kháng vitamin K (VKA).

#### SPAF: Những bệnh nhân được thực hiện PCI có đặt stent

Các dữ liệu lâm sàng có được từ một nghiên cứu can thiệp với mục đích chính là đánh giá sự an toàn ở những bệnh nhân có rung nhĩ không phải do bệnh van tim, có kèm đặt stent. Dữ liệu về hiệu quả trong quần thể này rất hạn chế (xem mục Cách dùng, liều dùng; Đặc tính dược lực học). Không có dữ liệu về bệnh nhân có tiền sử đột quỵ/cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA).

#### Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: bệnh nhân bị thuyên tắc phổi (PE) có huyết động học không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hay phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi

Rivaroxaban không được khuyến cáo điều trị thay thế cho heparin không phân đoạn trên bệnh nhân có thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể điều trị tan huyết khối hay làm phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi do độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban chưa được chứng minh trong những tình huống lâm sàng này.

#### Gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống)

Khi gây tê trực thần kinh (tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống huyết khối để ngăn chặn các biến chứng huyết khối có nguy cơ bị tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống có thể dẫn đến liệt lâu dài.

Nguy cơ này thậm chí còn tăng cao khi sử dụng thủ thuật đặt ống thông ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời thuốc cầm máu. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc tái chọc dò ngoài màng cứng hoặc tủy sống.

Bệnh nhân nên được thường xuyên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng ảnh hưởng trên thần kinh (ví dụ: tê chân hoặc chân yếu, suy chức năng ruột hoặc bàng quang). Trong trường hợp ghi nhận sự ảnh hưởng thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp.

Bác sĩ nên cân nhắc nguy cơ và lợi ích tiềm tàng trước khi can thiệp trực thần kinh ở bệnh nhân đã hoặc sắp dùng kháng đông để dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng rivaroxaban 15mg và 20mg trong các trường hợp này.

Để giảm nguy cơ chảy máu tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời rivaroxaban và gây tê trực thần kinh (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc dò tủy sống, nên xem xét hồ sơ dược động học của rivaroxaban. Đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng hoặc chọc dò tủy sống được thực hiện tốt nhất khi tác dụng chống đông máu của rivaroxaban được ước tính là thấp. Tuy nhiên, thời điểm chính xác để tác dụng chống đông máu đủ thấp ở mỗi bệnh nhân vẫn chưa được biết và cần cân nhắc tính cấp thiết của việc chẩn đoán.

Việc rút ống thông ngoài màng cứng và dựa vào các đặc tính dược động học chung ít nhất là sau 2 lần thời gian bán thải, như ít nhất 18 giờ ở bệnh nhân trẻ tuổi và 26 giờ ở người già, sau lần uống rivaroxaban cuối (xem mục Đặc tính dược động học).

Nên uống rivaroxaban sớm nhất là 6 giờ sau khi rút bỏ ống thông.

Nếu có sang thương do chọc dò, rivaroxaban nên được uống chậm lại 24 giờ.

Không có dữ liệu về thời điểm đặt hoặc rút ống thông ngoài màng cứng ở trẻ em khi dùng rivaroxaban. Trong những trường hợp như vậy, hãy ngừng dùng rivaroxaban và xem xét dùng thuốc chống đông máu đường tiêm tác dụng ngắn.

#### Liều dùng khuyến cáo trước và sau khi làm thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật

Khi cần tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên ngừng điều trị bằng rivaroxaban tối thiểu 24 giờ trước khi thực hiện can thiệp nếu có thể và dựa trên sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ.

Nếu không thể trì hoãn việc thực hiện thủ thuật, thì nên đánh giá sự tăng nguy cơ xuất huyết với tính cấp thiết của can thiệp.

Sau khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật, nên bắt đầu sử dụng lại rivaroxaban ngay khi có thể miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập.

#### Người già

Tăng tuổi càng có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem mục Đặc tính dược động học).

#### Phản ứng trên da

Các phản ứng trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson/nhiễm độc hoại tử biểu bì và hội chứng DRESS đã được báo cáo trong các khảo sát hậu mãi có liên quan đến việc sử

dụng rivaroxaban (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất với những phản ứng này ở giai đoạn sớm của quá trình điều trị: trong phần lớn trường hợp, các phản ứng khởi phát trong vòng những tuần đầu tiên điều trị. Nên ngừng rivaroxaban khi gặp sự xuất hiện đầu tiên của phát ban da nghiêm trọng (ví dụ: lan rộng, nhiều và/hoặc phỏng rộp), hoặc bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào khác kết hợp với tổn thương niêm mạc.

#### Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: Suy giảm chức năng thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (CrCl 30-49mL/phút), nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

#### Điều trị SPAF, DVT và PE: Suy giảm chức năng thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (CrCl < 30 mL/phút), nồng độ rivaroxaban có thể tăng lên đáng kể (trung bình gấp 1,6 lần) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân có CrCl 15-29mL/phút. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân có CrCl < 15mL/phút (xem mục Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của biến chứng xuất huyết sau khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc tăng nguy cơ xuất huyết và bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chống nấm nhóm azole dùng đường toàn thân hoặc các thuốc ức chế protease HIV (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

#### Phụ nữ ở độ tuổi sinh sản

Chỉ nên sử dụng rivaroxaban ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi có biện pháp tránh thai hiệu quả.

#### Kéo dài khoảng QTc

Rivaroxaban không có tác dụng kéo dài khoảng QTc.

#### Thông tin về tá dược

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi đơn vị liều, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

#### Thời kỳ mang thai

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Do độc tính sinh sản tiềm ẩn, nguy cơ xuất huyết nội sinh và bằng chứng là rivaroxaban qua được hàng rào nhau thai, chống chỉ định rivaroxaban ở phụ nữ có thai (xem mục Chống chỉ định).

Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh mang thai trong khi điều trị bằng rivaroxaban.

#### Thời kỳ cho con bú

Độ an toàn và hiệu quả của rivaroxaban ở phụ nữ cho con bú chưa được thiết lập. Dữ liệu từ động vật cho thấy rivaroxaban được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó, chống chỉ định dùng rivaroxaban trong thời gian cho con bú (xem mục Chống chỉ định). Cần phải quyết định ngưng cho con bú hoặc ngừng/không điều trị.

#### Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu cụ thể nào về rivaroxaban ở người được tiến hành để đánh giá tác động lên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái, không thấy tác dụng nào (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

#### **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:**

Rivaroxaban có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các phản ứng có hại như ngất (tần suất: không thường gặp) và chóng mặt (tần suất: thường gặp) đã được báo cáo (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân gặp phải những phản ứng có hại này không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc.

#### **Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

Mức độ tương tác ở trẻ em không được biết đến. Dữ liệu tương tác được đề cập dưới đây được thu thập ở người lớn và các cảnh báo trong mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc nên được tính đến đối với trẻ em.

##### Chất ức chế CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời rivaroxaban với ketoconazole (400mg một lần/ngày) hoặc ritonavir (600mg hai lần/ngày) dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban ở trạng thái ổn định tăng 2,6 lần/2,5 lần và Cmax trung bình rivaroxaban tăng gấp 1,7 lần/1,6 lần cùng với sự tăng không đáng kể tác dụng dược lực học có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng rivaroxaban đồng thời với các thuốc kháng nấm nhóm azole dùng đường toàn thân như ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole hoặc các thuốc ức chế protease HIV. Các hoạt chất này là chất ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các hoạt chất chỉ ức chế mạnh một trong các con đường thải trừ của rivaroxaban, hoặc là CYP3A4 hoặc P-gp, được cho là sẽ làm tăng nồng độ rivaroxaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, clarithromycin (500mg 2 lần/ngày), được xem là một chất ức chế CYP3A4 mạnh và ức chế P-gp trung bình, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,5 lần và Cmax tăng gấp 1,4 lần. Sự tăng lên gần với tầm biến thiên bình thường của AUC và Cmax được coi là không liên quan về mặt lâm sàng. (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Erythromycin (500mg 3 lần/ngày), ức chế CYP3A4 và P-gp ở mức vừa phải, khi sử dụng đồng thời dẫn đến AUC và Cmax trung bình của rivaroxaban tăng gấp 1,3 lần. Sự tăng lên này nằm trong tầm biến thiên bình thường của AUC và Cmax và được coi là không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ, erythromycin (500mg, 3 lần/ngày) làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,8 lần và Cmax tăng 1,6 lần khi so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Ở những bệnh nhân có suy thận mức độ trung bình, erythromycin làm tăng AUC trung bình của rivaroxaban gấp 2,0 lần và Cmax tăng 1,6 lần so với những đối tượng có chức năng thận bình thường không dùng erythromycin đồng thời. Tác dụng của erythromycin cộng với tác dụng của suy thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Fluconazole (400mg 1 lần/ngày), được xem là thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải, dẫn đến tăng AUC trung bình của rivaroxaban lên 1,4 lần và tăng Cmax trung bình 1,3 lần. Sự tăng này vẫn trong giới hạn biến thiên bình thường của AUC và Cmax và được xem là không liên quan về mặt lâm sàng (Đối với bệnh nhân suy thận: xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Với dữ liệu lâm sàng hạn chế có sẵn với dronedarone, nên tránh sử dụng đồng thời với rivaroxaban.

#### Các thuốc chống đông

Sau khi sử dụng phối hợp enoxaparin (40mg đơn liều) và rivaroxaban (10mg đơn liều), ghi nhận có tác dụng cộng thêm trên hoạt tính ức chế yếu tố Xa nhưng không có bất kỳ tác động cộng thêm test đông máu (PT, aPTT). Enoxaparin không tác động đến được động học của rivaroxaban.

Do nguy cơ xuất huyết gia tăng, nên cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị đồng thời với bất kỳ các thuốc chống đông khác (xem mục Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

#### NSAIDs/Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Sử dụng đồng thời rivaroxaban (15mg) và 500mg naproxen, không thấy có sự kéo dài liên quan đến thời gian xuất huyết về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng dược lực học trên một số bệnh nhân có thể rõ rệt hơn.

Chưa thấy có các tương tác dược động học và dược lực học đáng kể về mặt lâm sàng khi rivaroxaban được dùng đồng thời với 500mg acid acetylsalicylic.

Clopidogrel (liều nạp 300mg, sau đó dùng liều duy trì 75mg) không thấy có tương tác dược động học với rivaroxaban (15mg) nhưng ở một nhóm nhỏ bệnh nhân ghi nhận được sự tăng liên quan đến thời gian xuất huyết, mà không có tương quan đến sự kết tập tiểu cầu, P-selectin hoặc nồng độ thụ thể GPIIb/IIIa.

Cần chú ý bệnh nhân nếu điều trị bệnh nhân đồng thời với NSAIDs (bao gồm acid acetylsalicylic) và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết một cách đặc trưng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

#### SSRIs/SNRIs

Như các thuốc chống đông máu khác, có thể có khả năng bệnh nhân bị tăng nguy cơ xuất huyết trong trường hợp dùng đồng thời với SSRIs hoặc SNRIs theo như tác dụng được báo cáo của các thuốc này trên tiểu cầu. Khi được sử dụng đồng thời với rivaroxaban trong nghiên cứu lâm sàng trị liệu, tỷ lệ cao hơn các biến cố xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng đều gặp ở tất cả các nhóm điều trị.

#### Warfarin

Việc chuyển đổi cho bệnh nhân từ warfarin (INR 2,0 - 3,0) sang rivaroxaban (20mg) hoặc từ rivaroxaban (20mg) sang warfarin (INR 2,0 - 3,0) làm thời gian prothrombin/INR (Neoplastin) tăng thêm nhiều hơn mức cộng hợp (có thể quan sát giá trị INR tăng lên đến 12), trong khi tác dụng lên trên aPTT, hoạt tính ức chế yếu tố Xa và thrombin nội sinh có khả năng cộng hợp.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của rivaroxaban trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể sử dụng các test về hoạt tính ức chế yếu tố Xa, PiCT và Hep test do những xét nghiệm này không bị tác động bởi warfarin. Từ ngày thứ 4 sau khi dừng warfarin trở đi, tất cả các test (bao gồm PT, aPTT, ức chế hoạt tính yếu tố Xa và ETP) chỉ phản ánh tác dụng của rivaroxaban.

Nếu muốn kiểm tra tác dụng dược lực học của warfarin trong giai đoạn chuyển đổi thuốc, có thể đo lường chỉ số INR ở thời điểm rivaroxaban đạt nồng độ đầy (24 giờ sau khi uống liều rivaroxaban trước) do ở thời điểm đó, rivaroxaban ảnh hưởng đến xét nghiệm ở mức độ nhỏ nhất.

Không ghi nhận tương tác dược động học giữa warfarin và rivaroxaban.

#### Thuốc gây cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời rivaroxaban với chất cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin dẫn đến AUC trung bình của rivaroxaban giảm khoảng 50%, song song với giảm tác dụng dược lực học của thuốc. Việc dùng đồng thời rivaroxaban với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) có thể dẫn đến giảm nồng độ rivaroxaban trong huyết tương. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối.

#### Các liệu pháp đồng thời khác

Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng đồng thời rivaroxaban với midazolam (cơ chất của CYP3A4), digoxin (cơ chất của P-gp), atorvastatin (cơ chất của CYP3A4 và P-gp) hoặc omeprazole (chất ức chế bơm proton). Rivaroxaban không ức chế hay cảm ứng với bất kỳ đồng phân chính của CYP nào như CYP3A4. Không quan sát thấy tương tác lâm sàng với thức ăn (xem mục Cách dùng, liều dùng).

#### Tương tác với các thông số xét nghiệm

Các thông số xét nghiệm đông máu (ví dụ: PT, aPTT, HepTest) được cho là có ảnh hưởng do phương thức tác dụng của rivaroxaban (xem mục Đặc tính dược lực học).

#### Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

#### **Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

##### Tóm tắt dữ liệu về độ an toàn

Tính an toàn của rivaroxaban đã được đánh giá trong 13 nghiên cứu pha III (xem Bảng 1).

Nhìn chung, 69.608 bệnh nhân người lớn trong 19 nghiên cứu pha III và 488 bệnh nhi trong hai nghiên cứu pha II và hai nghiên cứu pha III đã dùng rivaroxaban.

**Bảng 1: Số bệnh nhân nghiên cứu, tổng liều hàng ngày và khoảng thời gian điều trị tối đa trong các nghiên cứu pha III ở người lớn và trẻ em**

Chỉ định	Số bệnh nhân*	Tổng liều hàng ngày	Khoảng thời gian điều trị tối đa
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.	6.097	10mg	39 ngày

Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện.	3.997	10mg	39 ngày
Điều trị và dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE).	6.790	Ngày 1-21: 30mg Ngày 22 trở đi: 20mg Sau ít nhất 6 tháng: 10mg hoặc 20mg	21 tháng
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông	329	Liều điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể để đạt được mức tương tự như mức đã quan sát thấy ở người lớn được điều trị DVT với 20mg rivaroxaban một lần mỗi ngày	12 tháng
Dự phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim	7.750	20mg	41 tháng
Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	10.225	5mg hoặc 10mg tương ứng trong kết hợp với ASA hoặc ASA cùng với clopidogrel hoặc ticlopidin	31 tháng
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân nội trú CAD/PAD	18.244	5mg dùng đồng thời với ASA hoặc 10 mg đơn liều	47 tháng
	3.256**	5mg dùng đồng thời với ASA	42 tháng
* Bệnh nhân sử dụng ít nhất một liều rivaroxaban			
** Từ nghiên cứu VOYAGER PAD			

Các phản ứng có hại được báo cáo thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng rivaroxaban là chảy máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và 'Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn' bên dưới) (Bảng 2). Thường gặp nhất là chảy máu cam (4,5%) và xuất huyết đường tiêu hóa (3,8%).

**Bảng 2:** Tỷ lệ biến cố xuất huyết\* và thiếu máu ở bệnh nhân đã điều trị rivaroxaban trong các nghiên cứu pha III đã hoàn tất ở người lớn và trẻ em

Chỉ định	Xuất huyết bất kỳ	Thiếu máu
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở người lớn được phẫu thuật theo chương trình thay thế khớp háng hoặc khớp gối.	6,8% bệnh nhân	5,9% bệnh nhân
Phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc bệnh nội khoa cấp phải nhập viện.	12,6% bệnh nhân	2,1% bệnh nhân
Điều trị và dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE).	23% bệnh nhân	1,6% bệnh nhân
Điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát VTE ở trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 18 tuổi sau khi bắt đầu điều trị chống đông	39,5% bệnh nhân	4,6% bệnh nhân
Dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở các bệnh rung nhĩ không do bệnh lý van tim.	28 trên 100 bệnh nhân hàng năm	2,5 trên 100 bệnh nhân hàng năm
Dự phòng huyết khối ở bệnh nhân người lớn sau hội chứng mạch vành cấp (ACS)	22 trên 100 bệnh nhân hàng năm	1,4 trên 100 bệnh nhân hàng năm
Dự phòng biến cố huyết khối xơ vữa ở bệnh nhân CAD/PAD	6,7 trên 100 bệnh nhân hàng năm	0,15 trên 100 bệnh nhân hàng năm**
	8,38 trên 100 bệnh nhân hàng năm*	0,74 trên 100 bệnh nhân hàng năm***
<p>* Đối với tất cả các nghiên cứu về rivaroxaban, tất cả các biến cố chảy máu đều được thu thập, báo cáo và phân loại</p> <p>** Trong nghiên cứu COMPASS, tỷ lệ thiếu máu thấp do cách tiếp cận có chọn lọc đối với việc thu thập các biến cố bất lợi đã được áp dụng</p> <p>*** Một cách tiếp cận có chọn lọc để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng</p> <p># Từ nghiên cứu VOYAGER PAD</p>		

**Bảng liệt kê các tác dụng phụ**

Báo cáo tần suất các phản ứng phụ của rivaroxaban ở người lớn và trẻ em được tóm tắt trong Bảng 3 dưới đây theo phân loại cơ quan hệ thống (trong MedDRA) và theo tần suất.

Tần suất được xác định như sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ )

Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ )

Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

**Bảng 3:** Tất cả các phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị được báo cáo trên các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III hoặc thông qua việc sử dụng sau khi đưa ra thị trường\* và trong hai nghiên cứu pha II và hai pha III ở trẻ em

Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
<b>Rối loạn trên máu và hệ bạch huyết</b>				
Thiếu máu (bao gồm cả thông số xét nghiệm tương ứng)	Tăng tiểu cầu nguyên phát (bao gồm tăng số lượng tiểu cầu) <sup>A</sup> , giảm tiểu cầu			
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>				
	Phản ứng dị ứng, viêm da dị ứng, phù mạch và phù dị ứng		Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>				
Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết não và nội sọ, ngất			
<b>Rối loạn mắt</b>				
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết màng kết mạc)				
<b>Rối loạn tim</b>				
	Nhịp tim nhanh			
<b>Rối loạn mạch máu</b>				
Hạ huyết áp, tụt máu				
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>				
Chảy máu cam, ho ra máu			Viêm phổi eosinophil	

<b>Rối loạn tiêu hóa</b>				
Xuất huyết nướu răng, xuất huyết tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng), đau dạ dày ruột và bụng, khó tiêu, buồn nôn, táo bón <sup>A</sup> , tiêu chảy, nôn <sup>A</sup>	Khô miệng			
<b>Rối loạn gan mật</b>				
Tăng nồng độ các transaminase	Suy gan, tăng nồng độ bilirubin, tăng nồng độ phosphatase kiềm trong máu <sup>A</sup> , tăng GGT <sup>A</sup>	Vàng da, tăng nồng độ bilirubin liên hợp (cùng hoặc không cùng với tăng ALT), ứ mật, viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan)		
<b>Rối loạn da và các mô dưới da</b>				
Ngứa (bao gồm các trường hợp ngứa toàn thân hiếm gặp), phát ban, bầm máu, xuất huyết tại da và dưới da	Mây đay		Hội chứng Stevens-Johnson /Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng DRESS	
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>				
Đau ở chi <sup>A</sup>	Tụ máu khớp	Xuất huyết cơ		Hội chứng chèn ép khoang thứ phát do chảy máu
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>				
Xuất huyết đường tiết niệu sinh dục (bao gồm tiểu ra máu				Suy thận/suy thận cấp thứ phát do chảy máu đủ để gây

và rong kinh <sup>B</sup> ), suy thận (bao gồm tăng creatinin máu, tăng urê máu)				giám tưới máu
<b>Các rối loạn chung và phản ứng xảy ra tại vị trí dùng thuốc</b>				
Sốt <sup>A</sup> , phù ngoại vi, giảm sức lực và năng lượng chung (bao gồm mệt mỏi và suy nhược)	Cảm thấy không khỏe (bao gồm khó chịu)	Phù tại chỗ <sup>A</sup>		
<b>Các xét nghiệm</b>				
	Tăng LDH <sup>A</sup> , Tăng lipaza <sup>A</sup> , Tăng amylaza <sup>A</sup>			
<b>Tổn thương, độc tính và biến chứng hậu phẫu</b>				
Xuất huyết hậu phẫu (bao gồm cả thiếu máu hậu phẫu và xuất huyết vết mổ), vết thâm tím, tiết dịch vết thương <sup>A</sup>		Già phình mạch <sup>C</sup>		
<p>A: quan sát thấy trong dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành trong chương trình phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối.</p> <p>B: quan sát thấy trong điều trị và dự phòng DVT, PE, hay gặp ở phụ nữ &lt; 55 tuổi</p> <p>C: quan sát không thường xuyên trong việc ngăn ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân sau ACS (sau can thiệp mạch vành qua da)</p> <p>* Phương pháp tiếp cận chọn lọc xác định trước để thu thập biến cố bất lợi đã được áp dụng trong các nghiên cứu pha III được chọn. Tỷ lệ các phản ứng phụ không tăng và không có phản ứng phụ mới nào được ghi nhận sau khi phân tích các nghiên cứu này.</p>				

Mô tả một số tác dụng phụ chọn lọc

Do cơ chế tác dụng dược lý, việc sử dụng rivaroxaban có thể làm tăng nguy cơ chảy máu tiềm ẩn hoặc chảy máu trực tiếp từ bất kỳ mô hoặc cơ quan nào có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng (bao gồm cả kết quả tử vong) sẽ thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc mức độ chảy máu và/hoặc thiếu máu (xem phần Quá liều và cách xử trí). Trong các nghiên cứu lâm sàng, chảy máu niêm mạc (chảy máu cam, nước, tiêu hóa, tiết niệu sinh dục bao gồm chảy máu âm đạo bất thường hoặc tăng kinh nguyệt) và thiếu máu thường gặp hơn khi điều trị rivaroxaban lâu dài so với điều trị bằng VKA. Do đó, ngoài việc giám sát

lâm sàng đầy đủ, xét nghiệm huyết sắc tố/haematocrit trong phòng thí nghiệm có thể có giá trị để phát hiện chảy máu ẩn và định lượng mức độ liên quan lâm sàng của chảy máu rõ ràng, nếu được đánh giá là phù hợp. Nguy cơ chảy máu có thể tăng lên ở một số nhóm bệnh nhân, ví dụ: những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch nặng không kiểm soát được và/hoặc điều trị đồng thời ảnh hưởng đến quá trình cầm máu (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Chảy máu kinh nguyệt có thể nhiều hơn và/hoặc kéo dài. Các biến chứng xuất huyết có thể biểu hiện như suy nhược, xanh xao, chóng mặt, nhức đầu hoặc sưng tấy không rõ nguyên nhân, khó thở và sốc không rõ nguyên nhân. Trong một số trường hợp do thiếu máu, các triệu chứng thiếu máu cơ tim như đau ngực hoặc đau thắt ngực đã được ghi nhận.

Các biến chứng thứ phát đã biết do chảy máu nặng như hội chứng chèn ép khoang và suy thận do giảm tưới máu đã được báo cáo đối với rivaroxaban. Do đó, khả năng xuất huyết phải được xem xét khi đánh giá tình trạng ở bất kỳ bệnh nhân dùng thuốc chống đông nào.

#### Bệnh nhân trẻ em

##### Điều trị và dự phòng tái phát VTE

Việc đánh giá tính an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên dữ liệu an toàn từ hai nghiên cứu có kiểm soát hoạt chất giai đoạn II và một giai đoạn III ở bệnh nhi từ sơ sinh đến dưới 18 tuổi. Các phát hiện về tính an toàn nhìn chung tương tự giữa rivaroxaban và thuốc so sánh ở các nhóm tuổi nhi khoa khác nhau. Nhìn chung, hồ sơ an toàn ở 412 trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng rivaroxaban tương tự như được quan sát thấy ở người lớn và nhất quán giữa các nhóm tuổi, mặc dù việc đánh giá bị hạn chế bởi số lượng bệnh nhân nhỏ.

Ở bệnh nhi, đau đầu (rất phổ biến, 16,7%), sốt (rất phổ biến, 11,7%), chảy máu cam (rất phổ biến, 11,2%), nôn mửa (rất phổ biến, 10,7%), nhịp tim nhanh (thường gặp, 1,5%), tăng bilirubin (phổ biến, 1,5%) và tăng bilirubin liên hợp (không phổ biến, 0,7%) được báo cáo thường xuyên hơn so với người lớn. Phù hợp với dân số trưởng thành, rong kinh được quan sát thấy ở 6,6% (phổ biến) nữ thanh thiếu niên sau khi hành kinh. Giảm tiểu cầu như đã quan sát được trong trải nghiệm hậu mãi ở người lớn là phổ biến (4,6%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em. Các phản ứng có hại của thuốc ở bệnh nhi chủ yếu ở mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến trung bình.

#### Báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại

Việc báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép giám sát liên tục sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng nào nghi ngờ có hại.

Website: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

***Thông báo ngay cho Bác sỹ hoặc Dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.***

#### **Quá liều và cách xử trí:**

Ở người lớn, các trường hợp quá liều hiếm lên đến 1.960 mg được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các biến chứng xuất huyết hoặc các phản ứng phụ khác. Do sự hấp thu bị giới hạn, nên tác dụng trần không tăng thêm sự phơi nhiễm huyết

tương trung bình được mong đợi ở mức liều điều trị từ 50mg rivaroxaban trở lên ở người lớn, tuy nhiên không có dữ liệu về liều cao hơn mức điều trị ở trẻ em.

Hiện có một chất giải độc đặc hiệu (andexanet alfa) đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban có sẵn dùng cho người lớn nhưng chưa được thiết lập ở trẻ em (tham khảo Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm của andexanet alfa).

Có thể sử dụng than hoạt tính để giảm hấp thu trong trường hợp quá liều rivaroxaban được xem xét.

#### Xử trí xuất huyết

Trên bệnh nhân uống rivaroxaban nếu xảy ra biến chứng xuất huyết, thì nên tạm ngưng liều điều trị rivaroxaban tiếp theo hoặc ngừng hẳn điều trị nếu thích hợp. Rivaroxaban có thời gian bán thải khoảng 5 đến 13 giờ (xem mục Đặc tính dược động học). Việc xử trí cho riêng từng cá nhân tùy theo mức độ nặng và vị trí xuất huyết. Có thể sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng phù hợp nếu cần thiết, như sử dụng thiết bị ép cơ học (ví dụ: đối với chảy máu cam nặng), sự cầm máu trong phẫu thuật với các quy trình kiểm soát xuất huyết, truyền dịch và các biện pháp hỗ trợ huyết động, các sản phẩm máu (hồng cầu lắng hoặc huyết tương đông lạnh tươi, tùy thuộc vào tình trạng thiếu máu hoặc bệnh đông máu kèm theo) và tiểu cầu.

Nếu không thể kiểm soát tình trạng xuất huyết bằng các biện pháp trên, nên xem xét sử dụng thuốc đặc hiệu đảo chiều chất ức chế yếu tố Xa cụ thể (andexanet alfa), chất này đối kháng với tác dụng dược lực học của rivaroxaban, hoặc một chất tiền đông máu, như phức hợp prothrombin cô đặc (PCC), phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (APCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp (r-FVIIa). Tuy nhiên, hiện giờ có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng những chế phẩm này trên những bệnh nhân dùng rivaroxaban. Khuyến cáo cũng dựa trên dữ liệu phi lâm sàng hạn chế. Việc dùng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy thuộc vào tình trạng chảy máu được cải thiện. Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có tại địa phương, nên xem xét tư vấn với chuyên gia về đông máu trong trường hợp chảy máu nặng (xem mục Đặc tính dược lực học).

Protamine sulphate và vitamin K không được cho là có ảnh hưởng lên hoạt tính chống đông của rivaroxaban. Có ít kinh nghiệm về việc sử dụng acid tranexamic và không có kinh nghiệm về việc sử dụng acid aminocaproic và aprotinin trên các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Không có lý do lợi ích về mặt khoa học cũng như không có kinh nghiệm sử dụng các chất cầm máu toàn desmopressin ở các bệnh nhân dùng rivaroxaban. Do rivaroxaban gắn kết với protein trong huyết tương cao nên người ta cho rằng không thể thẩm tách được.

#### **Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối, chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa

Mã ATC: B01AF01.

#### Cơ chế tác dụng

Rivaroxaban là một chất ức chế trực tiếp chọn lọc cao đối với yếu tố Xa có tác dụng qua đường uống.

Sự hoạt hóa yếu tố X thành yếu tố Xa (FXa) qua con đường nội sinh và ngoại sinh đóng vai trò trung tâm trong dòng thác đông máu, FXa trực tiếp biến đổi prothrombin thành thrombin thông qua phức hợp prothrombinase và cuối cùng, dẫn đến sự hình thành cục máu đông fibrin và hoạt

hóa tiểu cầu bởi thrombin. Một phân tử FXa có khả năng tạo ra trên 1000 phân tử thrombin do bản chất khuếch đại của dòng thác đông máu. Ngoài ra, tỷ lệ phản ứng của prothrombinase-gắn FXa tăng lên gấp 300.000 lần so với FXa ở dạng tự do và dẫn đến sự bùng nổ tạo thrombin. Các chất ức chế chọn lọc FXa có thể kim hãm quá trình bùng nổ khuếch đại tạo thrombin. Kết quả là một số test chung và đặc hiệu về tạo cục máu đông bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban. Sự ức chế hoạt tính yếu tố Xa phụ thuộc liều dùng được ghi nhận trên người.

#### Tác dụng dược lực học

Sự ức chế yếu tố Xa phụ thuộc vào liều dùng đã được ghi nhận ở người. Thời gian prothrombin (PT) bị ảnh hưởng bởi rivaroxaban theo cách phụ thuộc liều với mối tương quan gần với nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị r bằng 0,98) nếu sử dụng Neoplastin. Các thuốc thử khác sẽ cho kết quả khác nhau. Kết quả của PT được biểu thị theo giây, bởi chỉ số INR (International Normalized Ratio) chỉ được định cỡ và có giá trị cho coumarin và không được sử dụng cho bất kỳ chất chống đông máu nào khác.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng về sự đảo ngược dược lực học của rivaroxaban trên đôi tượng người lớn khỏe mạnh (n=22), hiệu quả đơn liều (50 IU/kg) của 2 loại PCC khác nhau, PCC gồm 3 yếu tố đông máu (yếu tố II, IX và X) và PCC gồm 4 yếu tố (yếu tố II, VII, IX và X) được đánh giá. PCC 3 giảm giá trị Neoplastin® PT trung bình khoảng 1 giây trong vòng 30 phút, so với sự giảm khoảng 3,5 giây quan sát được ở PCC 4. Ngược lại, PCC 3 có hiệu quả chung mạnh và nhanh hơn trên thay đổi đảo ngược ở nhóm thrombin nội sinh so với PCC 4 (xem mục Quá liều và cách xử trí). Ở bệnh nhân sử dụng rivaroxaban để điều trị DVT và PE và dự phòng tái phát DVT và PE, bách phân vị 5/95 của PT (Neoplastin) 2-4 giờ sau khi uống thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 17 giây đến 32 giây cho liều 15mg ngày 2 lần hoặc từ 15 giây đến 30 giây cho liều 20mg ngày 1 lần.

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh lý van tim sử dụng rivaroxaban để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, bách phân vị 5/95 cho PT (Neoplastin) 1 - 4 giờ sau khi uống viên thuốc (nghĩa là ở thời điểm thuốc có tác dụng tối đa) lần lượt trong giới hạn từ 14 đến 40 giây cho liều 20mg ngày 1 lần hoặc từ 10 đến 50 giây ở bệnh nhân giảm chức năng thận ở mức độ trung bình được điều trị với liều 15mg ngày 1 lần.

Thời gian thomboplastin được hoạt hóa từng phần (aPTT) và HepTest cũng bị kéo dài phụ thuộc vào liều dùng; tuy nhiên, các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá tác dụng dược lực học của rivaroxaban.

Không cần theo dõi các thông số đông máu trong quá trình điều trị bằng rivaroxaban.

Tuy nhiên, khi có chỉ định trên lâm sàng, đo hiệu quả của rivaroxaban có thể được tiến hành bằng thử nghiệm đo nồng độ kháng Xa (xem mục Đặc tính dược động học).

#### SPAF: Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Các chương trình thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ (AF) không do bệnh lý van tim.

Trong nghiên cứu mù đôi then chốt ROCKET-AF, 14.264 bệnh nhân được sử dụng hoặc rivaroxaban 20mg dùng đường uống ngày 1 lần (15mg dùng đường uống ngày 1 lần ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (CrC: <50-30 mL/phút) hoặc warfarin chuẩn độ

tới mục tiêu INR 2,5 (khoảng điều trị 2,0-3,0). Thời gian điều trị trung bình là 19 tháng và tổng toàn bộ thời gian điều trị là 41 tháng.

34,9% bệnh nhân đang điều trị bằng ASA và 11,4% dùng thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III bao gồm amiodaron.

Tương tự như warfarin, rivaroxaban làm giảm đáng kể kết cục chính hỗn hợp đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương. Ngoài ra, các kết cục phụ thứ yếu (hỗn hợp đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương và tử vong do bệnh mạch máu và hỗn hợp đột quỵ, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim và tử vong do bệnh mạch máu) cũng giảm rõ rệt. (xem Bảng 4).

Rivaroxaban không thua kém warfarin về kết cục chính tổng hợp trên đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân không thuộc hệ thần kinh trung ương (non NCS). Ở mỗi nhóm nghiên cứu điều trị theo đề cương nghiên cứu, đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân xảy ra ở 188 bệnh nhân dùng rivaroxaban (1,71% mỗi năm) và 241 bệnh nhân đối với warfarin (2,16% mỗi năm) (HR 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; P<0,001 không thua kém). Trong tất cả các bệnh nhân đã được chia ngẫu nhiên phân tích theo ITT, các biến cố chính xảy ra ở 269 bệnh nhân dùng rivaroxaban (2,12% mỗi năm) và 306 bệnh nhân dùng wafarin (2,42% mỗi năm) (HR 0,88; 95% CI, 0,74-1,03; P < 0,001 không thua kém; P=0,117 vượt trội). Kết quả các kết cục thứ cấp được kiểm tra theo thứ tự phân cấp trong phân tích ITT được trình bày trong bảng 4.

Trong số các bệnh nhân ở nhóm wafarin, giá trị INR nằm trong phạm vi điều trị (2,0 đến 3,0) trung bình là 55% thời gian điều trị (trung vị: 58%; khoảng tứ phân vị: 43 đến 71). Hiệu quả của rixaroxaban không khác biệt giữa các mức độ TTR trung tâm (Thời gian trong khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0) trong các nhóm tứ phân vị có kích cỡ bằng nhau (P=0,74 tương tác). Trong nhóm tứ phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ (HR) của rivaroxaban so với wafarin là 0,74 (95%CI, 0,49-1,12).

Tỷ lệ xuất hiện của tiêu chí chính về an toàn (các biến cố xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng) tương tự đối với cả hai nhóm điều trị (xem bảng 5).

**Bảng 4: Kết quả về hiệu quả từ thử nghiệm pha III ROCKET AF**

Dân số nghiên cứu	Phân tích ITT về hiệu quả trên bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim		
	Rivaroxaban 20mg uống ngày 1 lần (15mg uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có CrC: <50-30 mL/phút) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0) Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p, test cho tính trội hơn
Liều điều trị			
Đột quỵ, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74- 1,03) 0,117

Đột quy, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, tử vong do bệnh mạch máu	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84- 1,05) 0,265
Đột quy, thuyên tắc toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương, tử vong do bệnh mạch máu, nhồi máu cơ tim	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Đột quy	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76- 1,07) 0,221
Thuyên tắc ngoài hệ thần kinh trung ương	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Nhồi máu cơ tim	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

**Bảng 5: Kết quả về độ an toàn từ thử nghiệm pha III ROCKET AF**

Dân số nghiên cứu	Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim <sup>a)</sup>		
	Rivaroxaban 20mg uống ngày 1 lần (15mg uống ngày 1 lần ở bệnh nhân có CrC: <50-30 mL/phút) N=7061 Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Warfarin chuẩn độ đến mục tiêu INR 2,5 (giới hạn trị liệu 2,0 đến 3,0) N=7082 Tỷ lệ biến cố (100 bệnh nhân-năm)	Tỷ số rủi ro (khoảng tin cậy 95%) giá trị p
Xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	1475 (14,91)	1449 (14,52)	1,03 (0,96- 1,11) 0,442
Các biến cố xuất huyết nặng	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90- 1,20) 0,576
Tử vong **	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 -0,79) 0,003
Chảy máu ở cơ quan quan trọng**	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 -0,91) 0,007
Xuất huyết nội sọ**	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019

Giảm nồng độ hemoglobin**	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03- 1,44) 0,019
Truyền 2 hoặc nhiều hơn 2 đơn vị hồng cầu lắng hoặc máu toàn phần **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng	1185 (11,80)	1151 (11,37)	1,04 (0,96- 1,13) 0,345
Tử vong do mọi nguyên nhân	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Dân số an toàn, trong điều trị

\*\* ít có ý nghĩa

Ngoài nghiên cứu pha III ROCKET AF, một nghiên cứu đoàn hệ nhân mờ, không can thiệp, sau lưu hành, đơn nhóm, tiền cứu (XANTUS), có đánh giá tập trung các tiêu chí kết quả, bao gồm các biến cố thuyên tắc huyết khối và xuất huyết nặng, đã được tiến hành. 6785 bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim đã được thu nhận để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương (CNS), trong thực hành lâm sàng. Điểm trung bình CHADS2 và HAS BLED đều là 2,0 trong nghiên cứu XANTUS so với điểm trung bình CHADS2 và HAS BLED trong nghiên cứu ROCKET AF lần lượt là 3,5 và 2,8. Xuất huyết nặng xảy ra ở 2,1 trên 100 bệnh nhân - năm. Xuất huyết gây tử vong được báo cáo ở 0,2 trên 100 bệnh nhân - năm và xuất huyết nội sọ ở 0,4 trên 100 bệnh nhân năm. Đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch toàn thân ngoài hệ thần kinh trung ương được ghi nhận ở 0,8 trên 100 bệnh nhân - năm. Những quan sát từ thực hành lâm sàng thường quy phù hợp với kết quả được quan sát thấy trong nghiên cứu ROCKET AF.

#### SPAF: chuyển nhịp

Nghiên cứu thăm dò tiền cứu, ngẫu nhiên, nhân mờ, đa trung tâm, đánh giá tiêu chí mù (X-VERT) được thực hiện trên 1504 bệnh nhân (không hoặc đã được điều trị trước đó với thuốc chống đông đường uống) có rung nhĩ không do van tim được chỉ định chuyển nhịp, so sánh rivaroxaban và kháng vitamin K chính liều (tỉ lệ 2:1) trong dự phòng các biến cố tim mạch. Biện pháp chuyển nhịp gồm chuyển nhịp qua siêu âm qua thực quản TEE (1-5 ngày trước điều trị) hoặc chuyển nhịp quy ước (ít nhất 3 tuần trước điều trị). Tiêu chí hiệu quả chính (gồm tất cả các dạng đột quỵ, cơn thoáng thiếu máu não, thuyên tắc mạch toàn thân không phải thần kinh trung ương, nhồi máu cơ tim và tử vong tim mạch) xảy ra ở 5 bệnh nhân (0,5%) ở nhóm rivaroxaban (n=978) và 5 (1,0%) ở nhóm kháng vitamin K (n=492; RR 0,50; CI 95% 0,15-1,73; dân số dự kiến điều trị đã điều chỉnh). Tiêu chí an toàn chính (xuất huyết nặng) xảy ra ở 6 bệnh nhân (0,6%) ở nhóm rivaroxaban (n=988) và 4 (0,8%) ở nhóm kháng vitamin K (n=499); (RR 0,76; CI 95% 0,21-2,67, dân số an toàn). Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và an toàn tương đương giữa rivaroxaban và kháng vitamin K ở bệnh nhân chuyển nhịp.

#### SPAF: Những bệnh nhân được thực hiện PCI có đặt stent

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mờ (PIONEER AF-PCI) được thực hiện trên 2124 bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim đã được thực hiện PCI có đặt stent để điều trị bệnh xơ vữa động mạch nguyên phát nhằm so sánh sự an toàn của hai chế độ liều rivaroxaban và một chế độ liều VKA. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1: 1 để được điều trị tổng thể 12 tháng,

Nhóm 1 đã được dùng rivaroxaban 15mg một lần mỗi ngày (10mg x 1 lần/ngày ở những bệnh nhân có CrCl: 30 đến <50mL/phút) cộng với thuốc ức chế P2Y12. Nhóm 2 đã được dùng rivaroxaban 2,5mg hai lần mỗi ngày cùng với DAPT (liệu pháp kháng tiểu cầu kép, ví dụ clopidogrel 75mg (hoặc thuốc ức chế P2Y12 thay thế) cộng với acid acetylsalicylic liều thấp (ASA)) trong vòng 1, 6 hoặc 12 tháng, tiếp theo dùng rivaroxaban 15mg (hoặc 10mg đối với các đối tượng có CrCl: 30 đến < 50mL/phút) một lần mỗi ngày cộng với ASA liều thấp. Nhóm 3 đã được điều trị bằng VKA điều chỉnh liều, cộng với DAPT trong 1, 6 hoặc 12 tháng, sau đó dùng VKA điều chỉnh liều với ASA liều thấp.

Tiêu chí an toàn chính, các biến cố xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng xảy ra lần lượt ở 109 (15,7%), 117 (16,6%) và 167 (24,0%) ở nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3, tương ứng (HR 0,59; CI 95% 0,47- 0,76,  $p < 0,001$ , và HR 0,63, 95% CI 0,50-0,80,  $p < 0,001$ , tương ứng). Tiêu chí phụ (tiêu chí kết hợp của các biến cố tim mạch, tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) xảy ra ở 41 (5,9%), 36 (5,1%) và 36 (5,2%) bệnh nhân trong nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3. Mỗi phác đồ dùng rivaroxaban cho thấy có sự giảm đáng kể các biến cố xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng so với chế độ VKA ở những bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim mà đã được thực hiện PCI có đặt stent.

#### Điều trị và dự phòng tái phát DVT và PE: Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Chương trình nghiên cứu lâm sàng rivaroxaban được thiết kế để chứng minh hiệu quả của rivaroxaban trong điều trị khởi đầu và điều trị liên tục DVT và PE cấp tính và dự phòng DVT và PE.

Hơn 12.800 bệnh nhân được nghiên cứu trên bốn nghiên cứu lâm sàng pha III, ngẫu nhiên có kiểm chứng (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Mở Rộng và Einstein Choice) và ngoài ra còn thực hiện thêm phân tích gộp được xác định trước của các nghiên cứu Einstein DVT và Einstein PE (xem Bảng 8).

Thời gian điều trị được kết hợp nói chung trên tất cả các nghiên cứu là 21 tháng.

Trong nghiên cứu Einstein DVT, 3.449 bệnh nhân có DVT cấp tính được nghiên cứu để điều trị DVT và dự phòng tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu.

Trong 3 tuần đầu tiên điều trị DVT cấp tính, rivaroxaban 15mg được chỉ định ngày 2 lần. Sau đó, sử dụng liều rivaroxaban 20mg ngày 1 lần.

Trong EINSTEIN PE, 4.832 bệnh nhân có PE cấp tính được nghiên cứu để điều trị PE và dự phòng DVT và PE tái phát. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của bác sĩ nghiên cứu.

Đối với điều trị khởi đầu PE cấp rivaroxaban 15mg được dùng hai lần mỗi ngày trong ba tuần.

Tiếp sau đó là rivaroxaban 20mg, một lần mỗi ngày.

Trong cả hai nghiên cứu EINSTEIN DVT và Einstein PE, phác đồ điều trị với thuốc so sánh gồm có enoxaparin dùng trong ít nhất 5 ngày phối hợp với điều trị đối kháng vitamin K cho đến khi PT/INR nằm trong giới hạn điều trị ( $\geq 2,0$ ). Điều trị tiếp tục bằng thuốc kháng vitamin K với liều được chỉnh để duy trì các giá trị PT/INR nằm trong khoảng điều trị 2,0-3,0.

Trong nghiên cứu Einstein mở rộng 1.197 bệnh nhân mắc DVT và PE được nghiên cứu để dự phòng tái phát DVT và PE. Thời gian điều trị lên đến 12 tháng tùy theo đánh giá lâm sàng của người nghiên cứu. Rivaroxaban 20mg ngày 1 lần được so sánh với placebo.

Einstein DVT, PE và Mở Rộng đều dùng các tiêu chí về hiệu quả chính và phụ tương tự nhau được xác định trước. Tiêu chí chính đánh giá hiệu quả điều trị là VTE tái phát có triệu chứng được định nghĩa là hỗn hợp DVT tái phát hay PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Tiêu chí phụ đánh giá hiệu quả điều trị được định nghĩa là DVT tái phát, PE không gây tử vong và tử vong do mọi nguyên nhân.

Trong nghiên cứu EINSTEIN CHOICE, có 3.396 bệnh nhân được xác nhận có DVT và/hoặc PE có triệu chứng và đã hoàn thành điều trị kháng đông trong 6-12 tháng đã được đưa vào nghiên cứu để phòng ngừa tử vong do PE hoặc triệu chứng không liên quan đến tử vong do DVT hoặc PE tái phát. Bệnh nhân có chỉ định tiếp tục điều trị bằng thuốc kháng đông đã được loại trừ khỏi nghiên cứu. Thời gian điều trị lên tới 12 tháng tùy thuộc vào ngày phân nhóm ngẫu nhiên của mỗi bệnh nhân (trung vị: 351 ngày). Rivaroxaban 20mg ngày một lần và rivaroxaban 10mg ngày một lần được so sánh với 100mg acid acetylsalicylic ngày một lần.

Tiêu chí chính về hiệu quả điều trị là VTE tái phát có triệu chứng, là tiêu chí gộp của DVT tái phát hoặc PE gây tử vong hoặc không gây tử vong. Tiêu chí phụ về hiệu quả điều trị là tiêu chí gộp, bao gồm tiêu chí hiệu quả chính, nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ thiếu máu hoặc thuyên tắc mạch toàn thân không thuộc hệ thần kinh trung ương (non-CNS).

Trong nghiên cứu EINSTEIN DVT (xem bảng 6), đối với tiêu chí chính đánh giá hiệu quả, rivaroxaban cho thấy không kém hơn enoxaparin/VKA ( $p < 0,0001$  so sánh không thua kém); HR là 0,680 (0,443 – 1,042),  $p=0,076$  (so sánh tốt hơn). Lợi ích ròng trên lâm sàng (Net Clinical Benefit NCB) (tổng của các biến cố về tiêu chí hiệu quả chính và các biến cố xuất huyết nặng), được xác định trước khi tiến hành nghiên cứu, đã được báo cáo với tỉ số nguy cơ (HR) là 0,67 (khoảng 1 tin cậy 95% = 0,47-0,95), (nimonal p value) giá trị p danh nghĩa ( $p=0,027$ ) thiên về hướng có lợi cho rivaroxaban. Ở nhóm bệnh nhân có thời gian điều trị trung bình là 189 ngày, giá trị INR nằm ở khoảng mục tiêu điều trị trung bình trong 60,3% thời gian điều trị. Ở nhóm có thời gian dự kiến điều trị trung bình là 3, 6 và 12 tháng thì con số này lần lượt là 55,4%, 60,1% và 62,8% thời gian điều trị. Trong nhóm enoxaparin/NKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức TTR trung tâm trung bình (TTR là Time in Therapeutic Range, là thời gian trong khoảng INR mục tiêu 2,0 – 3,0) trong các tam phân vị có kích cỡ bằng nhau với tỷ lệ VTE tái phát ( $P = 0,932$  tương tác). Trong nhóm tam phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ (HR) của rivaroxaban so với warfarin là 0,69 (95% CI: 0,35-1,35).

Tỷ lệ xuất hiện cho tiêu chí đánh giá an toàn chính (các biến cố xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng) cũng như tiêu chí phụ đánh giá độ an toàn (biến cố xuất huyết nặng) tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị.

**Bảng 6: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein DVT**

Dân số nghiên cứu	3.449 bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp có triệu chứng	
Liều dùng và thời gian điều trị	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=1.718
VTE tái phát có triệu chứng*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
PE tái phát có triệu chứng	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Triệu chứng tái phát DVT tái phát có triệu chứng	14 (0,8%)	28 (1,6%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (0,1%)	0
Tử vong do PE/Tử vong trong đó không loại trừ PE	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Xuất huyết nặng hay xuất huyết không nặng có liên quan về lâm sàng	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Các biến cố xuất huyết nặng	14 (0,8%)	20 (1,2%)
a) Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó là 20mg x 1 lần/ngày		
b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp sau đó		
* p < 0,0001 (không kém hơn đối với Hazard ratio được chỉ định rõ trước là 2,0); hazard ratio: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (tính trội hơn)		

Trong nghiên cứu Einstein PE (xem Bảng 7) rivaroxaban được chứng minh là không kém hơn enoxaparin/VKA đối với tiêu chí đánh giá chính (p=0,0026 (test cho tính không kém hơn); tỉ lệ nguy cơ (HR): 1,12 (0,75 – 1,68)).

NCS được định rõ trước (kết cục hiệu quả chính cộng với biến cố xuất huyết nặng) được báo cáo với HR là 0,85 ((95% CI = 0,63 - 1,14), giá trị p danh nghĩa p= 0,275). Ở nhóm bệnh nhân có thời gian điều trị trung bình là 215 ngày, giá trị INR nằm trong khoảng mục tiêu điều trị, trung bình trong 63% thời gian điều trị. Ở nhóm có thời gian dự kiến điều trị trung bình là 3, 6 và 12 tháng thì con số này lần lượt là 57%, 62% và 65% thời gian điều trị. Trong nhóm được điều trị với enoxaparin/VKA, không có mối liên quan rõ ràng giữa mức độ TTR trung tâm trung bình (Thời gian trong khoảng INR mục tiêu 2,0 – 3,0) trong các tam phân vị có kích cỡ bằng nhau với tỷ lệ VTE tái phát (p=0,082 tương tác). Trong nhóm tam phân vị cao nhất theo trung tâm, tỷ số nguy cơ (HR) của rivaroxaban so với warfarin là 0,642 (95% CI: 0,277 - 1,484).

Tỷ lệ xuất hiện của tiêu chí chính về an toàn (các biến cố xuất huyết nặng hoặc xuất huyết không nặng có ý nghĩa trên lâm sàng) ở nhóm điều trị rivaroxaban (10,3% (249/2412)) thấp hơn một

chất so với nhóm điều trị enoxaparin/VKA (11,4% (274/2405)). Tỷ lệ của tiêu chí an toàn phụ (biến cố chảy máu nặng) thấp hơn ở nhóm rivaroxaban (1,1% (26/2412)) so với nhóm enoxaparin/VKA (2,2% (52/2405)) với HR 0,493 (95% KTC: 0,308 - 0,789).

**Bảng 7: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein PE**

Dân số nghiên cứu	4.832 bệnh nhân có thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều và thời gian điều trị	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=2.419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=2.413
VTE tái phát có triệu chứng*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
PE tái phát có triệu chứng	23 (1,0%)	20 (0,8%)
DVT tái phát có triệu chứng	18 (0,7%)	17 (0,7%)
PE và DVT có triệu chứng	0	2 (<0,1%)
PE tử vong/tử vong khi chưa loại trừ được PE	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Xuất huyết nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Biến cố xuất huyết nặng	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó là 20mg x 1 lần/ngày  
 b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó  
 \* p < 0,0026 (không kém so với HR được định trước là 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Phân tích gộp kết cục được định rõ trước của các nghiên cứu Einstein DVT và PE được thực hiện (xem Bảng 8).

**Bảng 8: Các kết quả gộp về hiệu quả và an toàn từ các nghiên cứu Einstein pha III, EINSTEIN DVT và EINSTEIN PE**

Dân số nghiên cứu	8.281 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi cấp có triệu chứng	
Liều lượng và thời gian điều trị	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=4.150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 hoặc 12 tháng N=4.131
VTE tái phát có triệu chứng*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
PE tái phát có triệu chứng	43 (1,0%)	38 (0,9%)

DVT tái phát có triệu chứng	32 (0,8%)	45 (1,1%)
PE và DVT có triệu chứng	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
PE từ vong/ từ vong khi chưa loại trừ được PE	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Xuất huyết nặng hoặc không nặng liên quan đến lâm sàng	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Biến cố xuất huyết nặng	40 (1,0%)	72 (1,7%)
a) Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày trong 3 tuần sau đó dùng 20mg x 1 lần/ngày b) Enoxaparin trong ít nhất 5 ngày, VKA dùng cùng lúc và tiếp tục sau đó *p < 0,0001 (không thua kém so với HR được định trước là 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)		

Lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (tiêu chí chính về hiệu quả cộng với các biến cố xuất huyết nặng) được báo cáo với HR là 0,771 ((KTC 95%: 0,614 – 0,967), p = 0,0244).

Trong nghiên cứu Einstein mở rộng (xem Bảng 8) rivaroxaban vượt so với giả dược về kết quả hiệu quả chính và phụ. Đối với tiêu chí an toàn chính (các biến cố xuất huyết nặng), tỷ lệ xuất hiện cao hơn không đáng kể về mặt số lượng ở những bệnh nhân được điều trị bằng rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày so với giả dược. Kết quả phụ về độ an toàn (các biến cố chảy máu nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày cao hơn so với giả dược.

**Bảng 9: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III EINSTEIN MỞ RỘNG**

Dân số nghiên cứu	1.197 bệnh nhân tiếp tục điều trị và dự phòng tái phát thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 hoặc 12 tháng N=602	Placebo 6 hoặc 12 tháng N=594
VTE tái phát có triệu chứng*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
PE tái phát có triệu chứng	2 (0,3%)	13 (2,2%)
DVT tái phát có triệu chứng	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Từ vong do PE/Từ vong trong đó không loại trừ PE	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Các biến cố chảy máu nặng	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Chảy máu không nặng liên quan đến lâm sàng	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg ngày 1 lần

\*  $p < 0,0001$  (tối ưu), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

Trong nghiên cứu Einstein Choice (Bảng 9) rivaroxaban 20mg và 10mg đều vượt trội so với acid acetylsalicylic 100 mg về kết quả hiệu quả chính. Các kết cục về hiệu quả phụ giảm đáng kể khi so sánh rivaroxaban 20mg hoặc 10mg so với 100 mg acid acetylsalicylic. Tiêu chí chính về an toàn (các biến cố xuất huyết nặng) là tương tự ở bệnh nhân điều trị bằng rivaroxaban 20mg và 10mg ngày một lần so với acetylsalicylic acid 100mg. Tiêu chí phụ về an toàn (xuất huyết không nghiêm trọng liên quan đến việc ngừng điều trị hơn 14 ngày) là tương tự khi so sánh rivaroxaban 20mg hoặc 10mg so với 100mg acetylsalicylic acid. Các kết cục là nhất quán giữa các bệnh nhân VTE có nguyên nhân và vô căn (xem Bảng 10).

Trong phân tích lợi ích lâm sàng ròng được xác định trước (NCB – Net Clinical Benefit) (kết cục hiệu quả chính cộng với các biến cố xuất huyết nặng) của EINSTEIN CHOICE, tỷ số nguy cơ (HR) là 0,44 (95% CI 0,27 - 0,71,  $p = 0,0009$ ) đối với rivaroxaban 20mg ngày một lần so với 100 mg acetylsalicylic acid ngày một lần; và tỷ số nguy cơ (HR) là 0,32 (95% CI 0,18 - 0,55,  $p < 0,0001$ ) đối với rivaroxaban 10mg ngày một lần so với 100mg acetylsalicylic acid ngày một lần đã được báo cáo.

**Bảng 10: Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ nghiên cứu pha III Einstein Choice**

Dân số nghiên cứu	3.396 bệnh nhân tiếp tục dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát		
Liều điều trị	Rivaroxaban 20 mg một lần mỗi ngày N=1.107	Rivaroxaban 10 mg một lần mỗi ngày N=1.127	ASA 100 mg một lần mỗi ngày N=1.131
Thời gian điều trị trung bình [độ trải giữa]	349 [189-362] ngày	353 [190-362] ngày	350 [186-362] ngày
VTE tái phát có triệu chứng	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
PE tái phát có triệu chứng	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
DVT tái phát có triệu chứng	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
PE gây tử vong/tử vong không loại trừ PE	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Tắc mạch hệ thống tái phát có triệu chứng VTE, MI, đột quỵ hoặc ngoài thần	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

kính trung ương			
Các biến cố chảy máu nặng	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Xuất huyết không nặng liên quan đến lâm sàng	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
VTE tái phát có triệu chứng hoặc chảy máu nặng (loại ích lâm sàng)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)
<p>* <math>p &lt; 0,001</math> (tối ưu) rivaroxaban 20mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,34 (0,20–0,59)</p> <p>** <math>p &lt; 0,001</math> (tối ưu) rivaroxaban 10mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,26 (0,14–0,47)</p> <p>+ Rivaroxaban 20mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,44 (0,27–0,71), <math>p=0,0009</math></p> <p>++ Rivaroxaban 10mg mỗi ngày so với ASA 100mg mỗi ngày; HR=0,32 (0,18–0,55), <math>p &lt; 0,0001</math></p>			

Ngoài chương trình pha III EINSTEIN, một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu, không can thiệp, nhân mô (XALIA) có đánh giá kết cục tập trung, bao gồm VTE tái phát, xuất huyết nặng và tử vong đã được tiến hành. 5.142 bệnh nhân bị DVT cấp đã được thu nhận để nghiên cứu an toàn dài hạn của rivaroxaban so với điều trị chống đông tiêu chuẩn trong thực hành lâm sàng. Tỷ lệ xuất huyết nặng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân của rivaroxaban lần lượt là 0,7%, 1,4% và 0,5%. Tỷ số nguy cơ so sánh rivaroxaban và điều trị tiêu chuẩn đã hiệu chỉnh có tính đến sự khác biệt về đặc điểm nền của bệnh nhân. Tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh đối với xuất huyết nặng, VTE tái phát và tử vong do mọi nguyên nhân là 0,77 (KTC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (KTC 95% 0,54 - 1,54) và 0,51 (KTC 95% 0,24 - 1,07).

Rivaroxaban cho thấy an toàn và hiệu quả tương tự với điều trị kháng đông tiêu chuẩn.

Những kết quả này trên bệnh nhân, thu được từ thực hành lâm sàng thường quy, phù hợp với những kết quả trong nghiên cứu EINSTEIN DVT.

#### **Các quần thể bệnh nhân đặc biệt**

*Sự khác biệt về chủng tộc (xem mục Đặc tính dược động học)*

*Người già/Giới tính (xem mục Đặc tính dược động học)*

*Cân nặng (xem mục Đặc tính dược động học)*

*Suy giảm chức năng gan (xem mục Đặc tính dược động học)*

*Suy giảm chức năng thận (xem mục Đặc tính dược động học)*

*Ảnh hưởng lên khoảng QTc*

Không ghi nhận tác dụng kéo dài khoảng QTc ở nam và nữ giới khỏe mạnh trên 50 tuổi.

*Bệnh nhân van tim nhân tạo đã trải qua TAVR gần đây*

Trong nghiên cứu pha III đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhân mô, có đối chứng GALILEO, 1644 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để tham gia điều trị bằng phác đồ rivaroxaban hoặc một thuốc kháng tiêu cầu trong vòng 1-7 ngày sau khi thay van động mạch chủ qua da thành công. Những

bệnh nhân bị rung nhĩ trước đó hoặc đã từng được chỉ định sử dụng thuốc chống đông đường uống đều bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

Mục tiêu chính của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp điều trị rivaroxaban (sử dụng 10mg rivaroxaban ngày 1 lần và 75-100mg acetylsalicylic acid (ASA) ngày 1 lần trong 90 ngày, sau đó tiếp tục sử dụng rivaroxaban 10mg ngày 1 lần) so với liệu pháp điều trị tiêu chuẩn (clopidogrel 75mg ngày 1 lần và 75-100mg ASA ngày 1 lần trong 90 ngày, tiếp theo sử dụng ASA ngày 1 lần). Nghiên cứu kết thúc sớm do mất cân bằng về tỷ lệ tử vong và biến cố huyết khối.

Trong phân tích đánh giá quần thể bệnh nhân dự định điều trị (ITT), tiêu chí hiệu quả chính, nghĩa là: biến cố tử vong và thuyên tắc huyết khối, xảy ra ở 105 bệnh nhân (9,8 trên 100 bệnh nhân năm) ở nhóm sử dụng rivaroxaban và 78 bệnh nhân (7,21 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm sử dụng thuốc kháng tiểu cầu; HR là 1,35 (95% CI: 1,01; 1,81). Trong phân tích quần thể bệnh nhân đang điều trị, kết quả hiệu quả chính xảy ra ở 68 bệnh nhân (tương đương tỉ lệ: 8,11 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm rivaroxaban so với 63 (6,6 trên 100 bệnh nhân-năm) ở nhóm thuốc kháng tiểu cầu; HR là 1,21 (95% CI: 0,86; 1,70).

Trong phân tích quần thể ITT, tiêu chí an toàn chính, nghĩa là: tiêu chí gộp các biến cố xuất huyết đe dọa tính mạng, gây tàn tật hoặc xuất huyết nặng, xảy ra ở 46 bệnh nhân (4,29 trên 100 bệnh nhân) ở nhóm rivaroxaban so với 31 (83 trên 100 bệnh nhân) ở nhóm thuốc kháng tiểu cầu; HR là 1,50 (95% CI 0,95; 2,37).

*Bệnh nhân nguy cơ cao với hội chứng kháng phospholipid (APS) có bộ ba kháng thể dương tính*

Trong một nghiên cứu được tài trợ đa trung tâm, nhân mở, ngẫu nhiên hóa với đánh giá kết cục được làm mù, rivaroxaban được so sánh với warfarin ở bệnh nhân có tiền sử huyết khối, đã được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid và có nguy cơ cao với các biến cố thuyên tắc do huyết khối (dương tính với cả 3 xét nghiệm kháng phospholipid: kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I). Nghiên cứu kết thúc sớm sau khi chọn được 120 bệnh nhân do số lượng các biến cố đã vượt quá ở nhánh rivaroxaban. Thời gian theo dõi trung bình là 569 ngày. 59 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng rivaroxaban 20 mg (bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <50 mL/phút dùng 15mg) và 61 bệnh nhân sử dụng warfarin (INR 2,0-3,0). Biến cố thuyên tắc huyết khối xuất hiện ở 12% bệnh nhân phân ngẫu nhiên vào nhánh rivaroxaban (4 trường hợp nhồi máu não và 2 trường hợp nhồi máu cơ tim). Không có biến cố nào được báo cáo ở nhánh warfarin. Xuất huyết nặng gấp trên 4 bệnh nhân (7%) của nhánh rivaroxaban và 2 bệnh nhân (3%) của nhánh warfarin.

#### **Đặc tính dược động học:**

##### *Hấp thu và sinh khả dụng:*

Rivaroxaban được hấp thu nhanh, với nồng độ tối đa (C<sub>max</sub>) sau 2 - 4 giờ uống thuốc.

Rivaroxaban hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường uống và sinh khả dụng đường uống cao (80 - 100%) với viên 10mg, bất kể uống thuốc ở tình trạng đói/no. Việc sử dụng thuốc cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến AUC hoặc C<sub>max</sub> của rivaroxaban ở liều 10mg. Viên rivaroxaban 10mg có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Do mức độ hấp thu giảm, sinh khả dụng đường uống của rivaroxaban 20mg uống lúc đói chỉ đạt 66%. Khi uống rivaroxaban 20mg cùng với thức ăn làm tăng AUC trung bình 39% so với khi uống thuốc vào lúc đói, cho thấy thuốc hấp thu hầu như hoàn toàn và có sinh khả dụng đường uống cao (xem mục Cách dùng, liều dùng).

Ở tình trạng no, sự hấp thu của viên rivaroxaban 10mg, 15mg, 20mg tỷ lệ thuận với liều dùng.

Tính biến thiên trong dược động học của rivaroxaban vừa phải với tính biến thiên giữa các cá thể (CV%) trong giới hạn từ 30% đến 40%. Sự hấp thu của rivaroxaban phụ thuộc vào vị trí phóng thích thuốc trong đường tiêu hóa. Giảm 29% và 56% AUC và Cmax được so sánh đối với viên thuốc được báo cáo khi rivaroxaban nghiền nhỏ được phóng thích trong giai đoạn gần của ruột non. Sự phơi nhiễm còn giảm thêm khi thuốc được phóng thích trong giai đoạn xa của ruột non, hay trong đại tràng lên. Tránh dùng rivaroxaban xa với dạ dày có thể dẫn đến giảm sự hấp thu và sự phơi nhiễm liên quan đến thuốc.

Tính sinh khả dụng (AUC và Cmax) có thể so sánh đối với rivaroxaban 20mg nghiền ra dùng cho đường uống trộn với nước táo hoặc dịch treo trong nước và dùng qua ống thông dạ dày tiếp theo là thức ăn lỏng, được so sánh với uống nguyên viên thuốc. Đặc điểm dược lực học của rivaroxaban có thể dự đoán, tỉ lệ với liều, nên các kết quả sinh khả dụng từ nghiên cứu này có thể áp dụng cho các liều rivaroxaban thấp hơn.

#### *Phân bố:*

Gắn kết protein trong huyết tương ở người cao, xấp xỉ 92% đến 95% với albumin huyết tương là thành phần liên kết chính. Thể tích phân bố ở mức trung bình với Vss khoảng 50L.

#### *Chuyển hóa và thải trừ:*

Trong liều rivaroxaban uống vào, có khoảng 2/3 liều bị thoái biến theo chuyển hóa, với một nửa sau đó được thải trừ qua thận và một nửa kia bị thải trừ qua phân. 1/3 liều dùng còn lại được thải trừ trực tiếp qua thận dưới dạng hoạt chất không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự bài tiết chủ động của thận.

Rivaroxaban được chuyển hóa qua các cơ chế CYP3A4, CYP2J2 và cơ chế không phụ thuộc CYP. Sự thoái biến do oxyd hóa nhóm themorpholinone và thủy phân các liên kết amide là những vị trí chủ yếu của quá trình biến đổi sinh học. Theo các nghiên cứu *in vitro* rivaroxaban là một chất nền của các protein vận chuyển P-gp (P-glycoprotein) và B crp (protein kháng ung thư vú).

Rivaroxaban ở dạng không đổi là hợp chất quan trọng nhất trong huyết tương người với sự có mặt của các chất chuyển hóa không quan trọng hoặc có hoạt tính đang lưu hành. Độ thanh thải toàn phần của rivaroxaban là khoảng 10 L/h, được xếp vào nhóm thuốc có độ thanh thải thấp. Sự thải trừ rivaroxaban khỏi huyết tương xảy ra với thời gian bán thải khoảng 5-9 giờ ở người trẻ và khoảng 11 -13 giờ ở người già.

#### *Nhóm dân số đặc biệt:*

##### Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn ở người trẻ tuổi với giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 1,5 lần, chủ yếu do giảm (rõ ràng) độ thanh thải toàn phần và độ thanh thải qua thận (xem mục Cách dùng, liều dùng).

### Giới tính

Không có sự khác biệt có vẻ được động học và dược lực học trên lâm sàng giữa bệnh nhân nam và nữ (xem mục Cách dùng, liều dùng).

### Cân nặng

Các mức thái cực của cân nặng cơ thể (< 50kg hoặc > 120kg) chỉ có ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ rivaroxaban trong huyết tương (dưới 25%) (xem mục Cách dùng, liều dùng).

### Trẻ em và thanh thiếu niên

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem mục Cách dùng, liều dùng).

### Sự khác biệt về dân tộc

Không có sự khác biệt nhau về dược động học và dược lực học liên quan mật lâm sàng giữa các bệnh nhân da trắng, người Mỹ gốc Phi, người gốc Tây Ban Nha, người Nhật Bản hoặc người Trung Quốc (xem mục Cách dùng, liều dùng).

### Suy giảm chức năng gan

Ảnh hưởng của sự suy giảm chức năng gan lên dược động học của rivaroxaban được nghiên cứu trên các đối tượng được phân nhóm theo hệ thống xếp loại Child Pugh, một quy trình chuẩn trong phát triển lâm sàng. Mục đích ban đầu của xếp loại Child Pugh là đánh giá tiên lượng bệnh gan mạn tính, chủ yếu là xơ gan. Ở bệnh nhân dự định dùng thuốc chống đông, điều quan trọng của suy giảm chức năng gan là giảm tổng hợp các yếu tố đông máu bình thường ở gan. Vì điều này chỉ đo được nhờ một trong năm đo lường lâm sàng/hóa sinh trong hệ thống phân loại Child Pugh nên không có mối tương quan rõ ràng giữa nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân với sự sắp xếp phân loại của hệ thống này. Do đó, quyết định điều trị thuốc chống đông cho bệnh nhân phải độc lập với xếp loại Child Pugh.

Chống chỉ định rivaroxaban ở các bệnh nhân mắc bệnh gan đi kèm với bệnh đông máu, dẫn đến nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng (xem mục Chống chỉ định).

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ nhẹ (được xếp loại Child Pugh A) dược động học của rivaroxaban chỉ thay đổi nhỏ (trung bình AUC của rivaroxaban tăng 1,2 lần), gần như tương đương với mức đạt được ở nhóm đối chứng khỏe mạnh. Không ghi nhận thấy sự khác biệt có liên quan về đặc tính dược lực học giữa các nhóm này.

Ở bệnh nhân xơ gan suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình (được xếp loại Child Pugh B), AUC trung bình của rivaroxaban tăng đáng kể, gấp 2,3 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh do sự thanh thải thuốc giảm đi đáng kể thể hiện bệnh gan rõ rệt. AUC không gắn kết tăng gấp 2,6 lần. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng. Sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa tăng gấp 2,6 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT tương tự tăng gấp 2,1 lần. PT trong xét nghiệm đông máu toàn bộ đánh giá con đường ngoại sinh bao gồm các yếu tố đông máu VII, X, V, II và I được tổng hợp ở gan. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan ở mức độ trung bình thường nhạy cảm hơn với rivaroxaban, dẫn đến đồ thị biểu diễn mối quan hệ Dược động học/Dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ và PT trở nên dốc đứng hơn.

Hiện không có dữ liệu về các bệnh nhân Child Pugh C (xem mục Cách dùng, liều dùng, Chống chỉ định).

### Suy giảm chức năng thận

Sự phơi nhiễm của rivaroxaban tăng lên ngược lại với sự giảm chức năng thận được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinine.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin < 50-30ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin < 30-15ml/phút), nồng độ rivaroxaban trong huyết thanh (AUC) lần lượt tăng 1,4, 1,5 và 1,6 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem mục Cách dùng, liều dùng; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng, sự ức chế hoạt động của yếu tố Xa nói chung tăng lần lượt gấp 1,5; 1,9 và 2,0 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh; sự kéo dài PT cũng tăng tương ứng là 1,3; 2,2 và 2,4 lần. Không có dữ liệu về bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút.

Khuyến cáo không sử dụng thuốc ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15ml/phút. Nên thận trọng khi sử dụng rivaroxaban ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận có độ thanh thải creatinine 15 - 30ml/phút (xem mục Cách dùng, liều dùng; Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Do bởi bệnh nền, nên những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận nặng có nguy cơ tăng cả xuất huyết và huyết khối.

### Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân

Ở những bệnh nhân dùng rivaroxaban để điều trị DVT cấp tính 20mg một lần mỗi ngày, nồng độ trung bình hình học (khoảng dự đoán 90%) 2 - 4 giờ và khoảng 24 giờ sau liều (đại diện tương đối cho nồng độ tối đa và tối thiểu trong khoảng thời gian dùng thuốc) tương ứng là 215 (22-535) và 32 (6-239) mcg/l.

### Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ rivaroxaban trong huyết tương và một số tiêu chí về dược lực học (ức chế yếu tố Xa, PT, aPTT, Heptest) đã được đánh giá sau khi một khoảng rộng các liều (5 - 30mg, 2 lần/ngày). Mối quan hệ giữa nồng độ rivaroxaban và độ hoạt động của yếu tố Xa được mô tả tốt nhất bằng mô hình Emax. Đối với PT, mô hình tuyến tính có điểm cắt thường mô tả dữ liệu tốt hơn. Tùy thuộc vào các thuốc thử PT khác nhau được sử dụng, độ dốc khác nhau đáng kể. Khi sử dụng Neoplastin PT, PT cơ bản là khoảng 13 giây và độ dốc là khoảng 3 đến 4 giây/(100 mcg/l). Kết quả phân tích PK/PD trong pha II và III phù hợp với dữ liệu ở những đối tượng khỏe mạnh.

### Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu không phải lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào cho người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý học an toàn, độc tính với một liều duy nhất, độc tính với ánh sáng, độc tính về di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản.

Các tác dụng được quan sát thấy trong những nghiên cứu độc tính liều lặp lại đều chủ yếu là do hoạt tính về dược lực học quá mức của rivaroxaban. Trên chuột, nồng độ IgG và IgA trong huyết tương gia tăng được thấy ở nồng độ phơi nhiễm có ý nghĩa trên mặt lâm sàng.

Trên chuột, không thấy có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản liên quan đến cơ chế tác dụng dược lý của rivaroxaban (ví dụ: biến chứng xuất huyết). Độc tính trên phôi thai (mất phôi thai sau khi cấy, sự

hóa xương chậm/tiến triển, nhiều đốm sáng màu sắc trên gan) và tần suất xuất hiện (incidence) các dị tật thường gặp cũng như các thay đổi của nhau thai đã được quan sát thấy ở những nồng độ huyết tương có liên quan về lâm sàng. Trong nghiên cứu trước và sau sinh ở chuột, khả năng sống của chuột con giảm được quan sát thấy ở những liều lượng độc đối với chuột mẹ.

**Quy cách đóng gói:**

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

**Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Điều kiện bảo quản : Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

**KRKA, D.D., NOVO MESTO**  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto, SLOVENIA

Cơ sở đăng ký thuốc:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM**  
**TENAMYD**

Lô Y01-02A đường Tân Thuận, khu công nghiệp/khu chế xuất Tân Thuận, phường Tân Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.

